FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THESE N° 241

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean L'HÉNORET

Né le 8 Octobre 1918, à Plouézocle (Finistère).

- 8 MAI 1946

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ICTÈRE « CATARRHAL » AGGRAVÉ

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA TERMINAL

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **L'HÉNORET.**

Prénom : **Jean.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

L'HÉNORET (Jean). — Contribution à l'étude de l'ictère « catarrhal » aggravé. — Physiopathologie du coma terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 76 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°*.....).

L'HÉNORET (Jean). — Contribution à l'étude de l'ictère « catarrhal » aggravé. — Physiopathologie du coma terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 76 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°*.....).

L'HÉNORET (Jean). — Contribution à l'étude de l'ictère « catarrhal » aggravé. — Physiopathologie du coma terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 76 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°*.....).

L'HÉNORET (Jean). — Contribution à l'étude de l'ictère « catarrhal » aggravé. — Physiopathologie du coma terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 76 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°*.....).

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Jean L'HÉNORET

Né le 8 Octobre 1918, à Plouézocle (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ICTÈRE « CATARRHAL » AGGRAVÉ

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA TERMINAL

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon

DOYEN ..... BAUDOUIN

ASSESSEUR ..... LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N... FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), RICHET (*Physiologie*), VERNE. (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIETY.
	BERNARD (Et.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
Médecine générale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	HALPHEN.
Clinique obstétricale	ECALLE.	Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.		

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. A. HAHN.

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550028_0052

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Que je ne saurai trop remercier de tout ce qu'elle a fait pour moi.

En témoignage de ma grande reconnaissance et de ma profonde tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MES FRERES, SŒUR ET BELLES-SŒURS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES MAITRES
DE L'INSTITUTION NOTRE-DAME DU CREISKER

Qui, par leur enseignement et leur exemple, ont présidé à ma formation intellectuelle et morale.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique Médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DECOURT

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Inspirateur de ce travail.

En hommage de respectueux attachement et de vive reconnaissance pour toutes les connaissances que son précieux enseignement nous a permis d'acquérir.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JANET

Médecin à l'Hôpital Bretonneau

J'ai gardé de mon séjour dans son Service le meilleur des souvenirs.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse affection et de ma vive reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LACOMME

Médecin-Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine

En témoignage de ma déférente gratitude.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE RENNES

Stage :

Monsieur le Docteur LE DAMANY.
Monsieur le Docteur HARDOUIN.

Externat :

Monsieur le Docteur HARDOUIN.
Monsieur le Docteur PELLE.
Monsieur le Docteur PAILHERET.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

Monsieur le Docteur JACOB.
Monsieur le Docteur JANET.
Monsieur le Docteur DEGOS.
Monsieur le Docteur DECOURT.
Monsieur le Professeur LACOMME
(*faisant fonction d'Interne*).

INTRODUCTION

Affection assez fréquente dans les pays de l'Europe centrale, l'ictère catarrhal évoluant vers l'ictère grave ne se rencontre que rarement en France. Jusqu'à ces dernières années, il semblait même rarissime, et dans notre littérature, il existe très peu d'observations en relatant la symptomatologie.

Tout comme l'ictère catarrhal, il s'agit là d'un syndrome qui ne semble pas bien individualisé, et de nombreuses obscurités voilent encore son étiologie et sa pathogénie.

Nous garderons cependant la terminologie d' « ictère catarrhal aggravé » proposée par Monsieur le Professeur CHABROL, bien qu'on ne puisse affirmer une parenté certaine entre cet ictère grave et l'ictère catarrhal banal, encore appelé ictère aigu apyrétique.

Certains auteurs ont pourtant soutenu la thèse d'une corrélation étiologique. TROISIER, reprenant l'idée de MM. GARNIER et REILLY, incrimine l'action pathogène d'un virus commun. C'était là également la thèse de M. BERGSTRAND dans son important ouvrage sur l'atrophie jaune aigu et chronique du foie.

Dans un travail récent, Monsieur le Professeur CHABROL exposant l'actualité de certains problèmes d'hépatologie, affirme que « l'hépatite qui deviendra l'atrophie jaune aiguë porte en soi dès sa naissance une lésion très précise, la nécrose centro-lobulaire, et nous laisse entrevoir un virus spécifique ».

Pour le Professeur FIESSINGER, ces formes graves, qu'il affirme comme étant toujours conséquences de rechutes, sont dûes non à des facteurs toxiques ou infectieux, mais plutôt à un phénomène de sensibilité viscérale. Il ne s'agit pas, dit-il, d'une maladie anaphylactique, d'une anaphylaxie viscérale, car ce qui caractérise l'anaphylaxie, c'est la spécificité se la cause. C'est bien plutôt l'absence de résistance viscérale à des causes variables, l'absence de résistance du foie affaibli par des attaques antérieures, c'est la « cataphylaxie hépatique ».

Nous bornant au bref énoncé de ces diverses théories étiologiques, et après un rappel clinique de ce syndrome tel que quelques auteurs français, à la suite de M. BERGSTRAND, l'ont décrit, nous aborderons rapidement ce qui fait l'objet de ce travail, à savoir l'étude biologique de la maladie et la part de ces différents facteurs biologiques dans la pathogénie du coma terminal.

Après deux communications de M. Jacques DECOURT et de ses collaborateurs à la Société Médicale des Hôpitaux sur le coma terminal dans l'ictère catarrhal aggravé, il nous a été donné d'observer dans son service un nouveau cas d'aggravation, et cette fois, il existait un nouvel élément. L'étude histologique du cerveau y a été entreprise, et a montré l'existence d'un œdème cérébral important dont le rôle dans la pathogénie des signes nerveux a semblé intéressant à considérer.

Nous analyserons ensuite les éléments biologiques sur lesquels pourrait se baser le pronostic d'aggravation au cours d'un ictère catarrhal, et nous déduirons de l'ensemble quelques directives thérapeutiques.

RAPPEL CLINIQUE

I. — OBSERVATIONS

Nous retiendrons particulièrement les trois observations recueillies dans le service de M. Jacques DECOURT, dont les deux premières ont été publiées, et qui, par les données biologiques complètes qu'elles contiennent, constituent la base de ce travail.

OBSERVATION N° 1

(*Rapportée par MM.* Jacques DECOURT, J. GUILLEMIN *et* R. GORIN)

Mme BIED..., 32 ans, Autrichienne, d'origine israélite, paraissait en bonne santé lorsque survint la maladie qui l'a emportée. Elle avait eu récemment deux grossesses, d'évolution normale. La première en 1938, la seconde en 1942, toutes deux accompagnées d'une poussée de sciatique. On doit signaler pourtant qu'à deux ou trois reprises, depuis plusieurs années, la malade avait souffert passagèrement de douleurs de l'hypocondre droit, durant deux ou trois jours, accompagnées d'inappétence, mais sans vomissements, sans ictère. On avait parlé de cholécystite. La dernière de ces crises datait déjà de quatre ans. Dans l'intervalle, aucune douleur, aucun trouble dyspeptique, aucune intolérance alimentaire n'avaient été notés, et l'état général paraissait excellent. La malade, au dire de sa famille, n'avait pas fait d'excès éthyliques et n'avait pas particulièrement souffert de restrictions alimentaires.

La maladie a débuté insidieusement, dans les premiers jours de juin 1943, par de l'asthénie, de l'anorexie, de la constipation,

et une perte de poids de trois kilogrammes environ en une semaine. Il n'y a eu ni douleurs, ni fièvre, ni vomissements. Après huit ou dix jours, la malade doit s'aliter, et à ce moment, apparaît un ictère, d'abord léger, qui fonce peu à peu, en même temps que les selles se décolorent. La température reste normale, entre 37° et 37°,2, en dehors d'un clocher thermique unique à 38°. L'examen révèle à ve moment, la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, sans albumine. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. La rate ne paraît pas hypertrophiée. La pression artérielle est de 12-7.

On porte le diagnostic d'ictère catarrhal. La malade est soumise au régime lacto-végétarien, prend de l'uroformine, et reçoit des injections de chophytol. Le pronostic paraît excellent. Le 30 juin, une amélioration paraît même se dessiner : l'asthénie est moindre, la malade réclame à manger.

Mais dans la journée, elle est prise d'une somnolence invincible, qui rapidement fait place à une véritable torpeur. On note encore, ce jour-là, trois mictions. Le lendemain, 1er juillet, l'ictère s'est notablement accru, et le coma est presque complet.

A l'examen, le 2 juillet, l'ictère est intense, de teinte safran. Le coma est profond, mais entrecoupé de phases d'agitation, avec plaintes inarticulées, battements des paupières, contractures toniques des membres. La face paraît un peu bouffie, mais il n'y a pas d'œdème des membres. Le panicule adipeux est bien conservé, quelques taches purpuriques apparaissent sur les membres et le tronc, mais il n'y a pas d'hémorragies buccales. Le foie n'est pas perceptible. La percussion forte ne permet de déceler sa matité que sur une hauteur de quatre travers de doigt. La rate ne paraît pas hypertrophiée. La malade perd ses urines. La température est normale (37°). La pression artérielle atteint 18-10. Le pouls est à 120.

L'étude du coma a plus spécialement retenu l'attention. Il ne s'accompagne pas de signes de lésion en foyer. Les réflexes tendineux sont très vifs, mais symétriques. Les réflexes cutanés plantaires se font en flexion des deux côtés. L'inconscience est totale.

Les pupilles sont fortement dilatées et réagissent à la lumière.

Au début de l'examen, la respiration est ample et profonde, non stertoreuse, rappelant celle des comas diabétiques, mais on s'aperçoit bientôt qu'elle est inégale, présentant des variations d'intensité, qui n'ont pourtant pas la régularité d'un rythme de Cheyne-Stokes typique. Quand l'amplitude respiratoire est faible, le coma paraît plus profond, les yeux se ferment ; quand elle est forte, la malade s'agite, ses paupières battent, l'on voit apparaître des spasmes toniques des membres réalisant une contracture en extension qu'il est difficile de vaincre. Il n'existe aucun signe méningé.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

Signe du lacet : fortement positif. Temps de saignement : cinq minutes. Temps de coagulation : quatorze minutes (procédé du tube). Le caillot se rétracte mal et se redissout. Résistance globulaire légèrement augmentée.

Urines (recueillies par sondage) : présence de pigments et de sels biliaires. Trace d'albumine. Culot hématique constitué par des hématies; avec de très rares globules blancs. Pas de germes visibles. Pas de cylindres granuleux. Réaction de Legal et de Gerhardt négatives.

Urée sanguine (hypobromite) : 0 gr. 35. Azote total non protéique : 0 gr. 210. Azote de l'urée (hypobromite) : 0 gr. 163. Glycémie : 0 gr. 56. Réserve alcaline : 31 volumes. Lipides totaux : 4 gr. 50. Cholestérol : 0 gr. 80. Sels biliaires : 80 milligrammes. Pigments biliaires : 1 gr. 50.

Liquide céphalo-rachidien : fortement xanthochromique, limpide. Tension : 20 (en position couchée au manomètre de Claude). Lymphocytes : 0,2 par millimètre cube. Albumine : 0,18.

Réaction de Wassermann : négative.

Azote trichloracétique : 0 gr. 284. Azote phosphotungstique : 0 gr. 228. Azote de polypeptides : 0 gr. 056.

Indice d'insuffisance de clivage : 0, 197.

Séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique : négatif.

Examen hématologique : Hématies : 4.500.000. Leucocytes : 11.200. Hémoglobine : 90. Valeur globulaire : 1. Polynucléaires

neutrophiles : 71. Eosinophiles : 3. Lymphocytes : 10. Moyens mono. : 3. Grands mono. : 3. Pas de formes anormales.

Evolution : La malade fut traitée par le glucose en injections intraveineuses hypertoniques, par le bicarbonate de soude en goutte à goutte rectal, par l'insuline, la vitamine K, et des doses massives d'extraits hépatiques en injections intramusculaires. Le tableau clinique n'en fut nullement modifié. Dans la journée le purpura s'accentua, des ecchymoses apparurent aux points de piqûres. Le coma devint de plus en plus profond, la température s'éleva à 38°,3, et la mort survint dans la soirée.

Autopsie. — L'autopsie ne put être faite que trente-six heures après la mort. Elle révéla la présence dans le péritoine d'une petite quantité de liquide séreux, jaune citrin, limpide, et d'une atrophie considérable du foie : le poids de la glande ne dépassait pas 700 grammes. La rate pesait 160 grammes et se montrait semée de petites suffusions hémorragiques. Des taches ecchymotiques apparaissaient dans la plupart des organes : les surrénales, les reins, le pancréas, l'intestin, le mésentère, l'utérus, le myocarde, dont l'aspect macroscopique était par ailleurs normal. Les deux poumons présentaient une splénisation étendue, avec de petits foyers apoplectiques disséminés, sur tout aux bases.

Le cerveau était un peu congestionné, mais sans foyers hémorragiques.

L'examen histologique a montré :

Foie : Il existe une nécrose totale de tout le parenchyme hépatique, avec autolyse et destruction complète des structures cellulaires. Il ne persiste plus, par endroits, que de petits infiltrats de globules rouges et de cellules mononucléées. Il est difficile de faire la part de l'hépatite et celle de l'autolyse cadavérique. De place en place, le foie présente des lésions de sclérose d'importance variable, à tendance annulaire, avec présence de nombreux pseudo-néocanalicules biliaires.

Pancréas : Lobulation par des travées fibreuses contenant un peu de tissu adipeux. C'est l'aspect d'une pancréatite scléro-adipeuse.

Rate : Stase considérable avec foyers de nécrose pulpaire et d'hémorragies qui siègent souvent au contact des corpuscules de Malpighi.

Reins : Normaux. Pas d'autres lésions que celles dues à la cadavérisation.

Strrénales : Aspect congestif. Existence d'hémorragies corticales.

OBSERVATION N° 2

(*Publiée par MM.* Jacques Decourt, Ch.-O. Guillaumin *et* R. Courtin).

Mme F..., 47 ans, mère de cinq enfants bien portants, sans passé pathologique notable, sauf peut-être une imprégnation éthylique discrète, fait à partir du 25 novembre 1943, un ictère du type « catarrhal » avec cholurie et décoloration des matières, sans la moindre fièvre, sans albuminurie.

Les troubles digestifs, l'asthénie sont modérés, et la maladie semblerait vouloir évoluer favorablement, lorsque, brusquement, le 11 décembre, sans cause apparente, apparaît un état confusionnel avec un peu d'agitation. Le lendemain, la malade est somnolente ; et le 13 décembre, elle est dans un état de stupeur complète, totalement inconsciente.

L'examen ne révèle qu'une douleur à la pression des masses musculaires, une mydriase légère, quelques irrégularités respiratoires sans rythme de Cheyne-Stokes ni de Kussmaul. Réflexes normaux. Pas de signes méningés. Tachycardie à 110. Foie petit, percutable sur quatre travers de doigts. Rate percutable, non palpable. Ni circulation collatérale, ni ascite, ni hémorragies.

L'ictère est franc, mais aurait un peu diminué d'intensité. Urines rares et foncées, matières grisâtres.

Les examens de laboratoire, aussitôt pratiqués, fournissent les résultats suivants :

Sang : Glucose : 1 gr. 06. Réserve alcaline : 56 volumes. Urée : 0 gr 20. Azote uréique : 0,095. Azote trichloracétique : 0,258.

Azote phosphotungstique : 0,200. Azote résiduel : 0,163. Azote des polypeptide : 0,058. Indice de dysdésamination : 22 p. 100.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote uréique}}{\text{Azote total}} = 0{,}36.$$

Lipides totaux : 1,84. Cholestérol : 0,58.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides totaux}} = 0{,}35.$$

Liquide céphalo-rachidien : Ecoulement lent, sans hypertension apparente. Liquide limpide, mais jaune citron. Lymphocytes : 0,8 par millimètre cube.

Albumine : 0,22 p. 1000.

Réaction de Wassermann : négative.

Benjoin colloïdal : 00000. 11.000. 00000. 0

Azote phosphotungstique : 0,150. Azote trichloracétique : 0,153. Azote polypeptidique : 0, 003. Indice de dysdésamination : 1,9 pour 100.

La malade a été traitée par des injections intraveineuses répétées de glucose en solution à 20 p. 100, par de fortes doses de bicarbonate de soude et des injections intramusculaires d'extraits hépatiques concentrés. Malgré une amélioration de la diurèse le premier jour, le coma s'est accentué progressivement et la mort survint, le 15 décembre.

OBSERVATION N° 3

(*Recueillie dans le Service de M.* Jacques Decourt *et récemment rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux par MM.* Jacques Decourt, I. Bertrand, Ch.-O. Guillaumin et J. Grüner).

Mme C..., âgée de 56 ans, femme de chambre dans une clinique, entre le 14 avril 1945, pour un ictère.

La malade se sentait fatiguée depuis deux à trois mois. Cette asthénie s'est accentuée depuis quelques jours, en même temps que les urines devenaient foncées et que s'installait un ictère. Les

selles, plutôt diarrhéiques, n'étaient pas nettement décolorées. La malade n'accusait pas de prurit, ni de douleur hépatique. Pas de température. Dans les antécédents il n'était rien signalé de spécial.

A l'entrée, on note une teinte jaune des téguments et des muqueuses, avec des urines foncées, des matières grisâtres.

La langue est saburrale. Le foie, légèrement sensible, est légèrement augmenté de volume.

La rate est percutable sur deux travers de doigt, non palpable.

Les poumons, le cœur sont normaux. La tension artérielle est à 13-9.

Les réflexes tendineux sont vifs. Le réflexe pupillaire à la lumière est normal.

Il n'y a pas de température.

On porte le diagnostic d'ictère catarrhal, et dans les jours suivants l'état général semble s'améliorer. Au quatrième jour, la malade se sent bien, réclame à manger. L'ictère est toujours aussi intense, mais les matières ont tendance à se recolorer.

Le 20 avril, dans la matinée, et assez brusquement, la malade se sent très fatiguée, elle devient somnolente et ne répond plus aux questions. Dans l'après-midi, elle entre dans le coma, malgré le traitement qui est aussitôt institué (sérum glucosé rectal ; sérum glucosé hypertonique intra-veineux et une injection de 10 unités d'insuline).

Le lendemain, le coma est complet. La malade est en état de résolution musculaire complète, ne réagit pas au pincement. Le faciès est amaigri, le nez pincé. On est frappé par le rythme respiratoire à type de Kussmaul.

L'ictère est encore franc, un peu terreux d'aspect. Il n'y a pas d'hémorragies, mais de vastes ecchymoses au niveau des points de piqûre, et sur les genoux et les jambes on note l'existence de plaques de lividité.

Les réflexes sont conservés, sans vivacité, ni diffusion particulière. Le cutané plantaire est aboli ainsi que les cutanés abdominaux.

Il n'y a pas de signes méningés.

Les pupilles sont légèrement dilatées. Le réflexe cornéen est aboli. Le réflexe d'accomodation à la lumière est conservé.

Le bord inférieur du foie reste perceptible dans les vastes inspirations. Sa pression éveille des gémissements. Son bord supérieur semble abaissé. Cependant la percussion forte le trouve dans le cinquième espace. On note un état de collapsus cardiaque avec une tension effondrée à 8-6 ; un pouls à peine perceptible à la radiale, battant à 104 pulsations par minute.

Dans la matinée, on note une incontinence urinaire ; cependant, depuis la veille, la malade avait émis 500 cc. d'une urine bouillon sale.

Les examens suivants ont été pratiqués :

Temps de coagulation : 3 minutes 1/2.

Glycémie : 0 gr. 48 p. 100.

Réserve alcaline : 15 volumes.

Sérum :

Urée (xanthydrol) : 0,98.

Azote de l'urée : 0,457.

Azote trichloracétique : 0,766.

Azote dit résiduel : 0,309.

Azote phosphotungstique : 0,619.

Azote des polypeptides : 0,147.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote uréique}}{\text{Azote total}} = 0{,}59.$$

Indice de dysdésamination : 19,2 %.

Créatinine : 0,036.

Lipides totaux : 6,60.

Cholestérol : 1,02.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides totaux}} = 0{,}15.$$

Réaction de Wassermann : négative.

Liquide céphalo-rachidien : Teinte xanthochromique.

Lymphocytes : 4 éléments par mm3.

Rien au culot de centrifugation.

Azote thrichloracétique : 0,366.

Azote phosphotungstique : 0,326.

Azote des polypeptides : 0,040.

Indice de dysdésamination : 10,9 %.

Evolution : La malade meurt dans l'après-midi.

Autopsie. — Le cadavre est conservé à la chambre froide, avec une vessie de glace sur la région hépatique. Formolage in situ du cerveau.

L'autopsie est pratiquée 24 heures après la mort.

Le foie apparaît très atrophié, dans une capsule ridée qui se laisse facilement détacher. Son poids n'excède pas 580 grammes. A la pression, l'organe est de consistance assez molle. Il n'existe pas de périhépatite. A la coupe le parenchyme est de couleur jaune-brun, avec un fin lacis congestif. La surface, légèrement granitée, crie un peu sous le couteau.

La rate, diffluente, très friable, pèse 125 grammes.

Les reins ont une coloration jaune d'or, mais ne présentent pas d'altérations macroscopiques.

Poumons fortement anthracosiques, quelques adhérences pleurales au sommet droit. Petit épanchement citrin dans la plèvre gauche.

Le cerveau est immédiatement recueilli dans une solution de formol à dix pour cent.

Examen histologique.

D'une façon générale, les lésions constatées sont d'ordre dégénératif, vraisemblablement toxique, frappant électivement les éléments épithéliaux des viscères sans aucune réaction inflammatoire associée.

Foie.

Nécrose totale du parenchyme hépatique, dont les cellules sont transformées en un petit bloc pigmentaire dont le noyau s'est effacé : seul persiste le squelette

de la trame conjonctive. En quelques points la zone intermédiaire du lobule hépatique est plus ou moins conservée; mais les cellules qui la constituent n'en sont pas moins gravement altérées (dégénérescence granuleuse du cytoplasme, surcharge adipeuse) ; il n'y a aucun indice de réaction inflammatoire. L'aspect des lésions est celui de l'atrophie jaune aiguë.

PANCRÉAS.

Nécrose de certains acini glandulaires, procédant par îlots irréguliers, sans limites ni topographie précises. Il est d'ailleurs difficile de faire le partage de ce qui ressortit aux altérations cadavériques et des lésions véritables. Les îlots de LANGHERANS paraissent mieux conservés que le reste du parenchyme.

REINS.

Nécrose du revêtement épithélial des tubes urinifères, elle paraît porter électivement sur l'anse de HENLE. Les tubes contournés restant relativement épargnés. Cette atteinte épithéliale contraste avec la conservation parfaite de la structure des glomérules. Œdème important du tissu interstitiel. Aucune réaction inflammatoire notable.

CERVEAU.

Macroscopiquement, on note un gonflement extrême de la substance blanche, avec étirement du cortex et rétrécissement des ventricules qui sont réduits à l'état de fentes.

Histologiquement, les lésions sont diffuses et peuvent être résumées de la façon suivante :

1°) Dégénérescence massive des cellules nerveuses du cortex; atteinte plus modérée de celles des noyaux de la base et du griseum; intégrité du tronc cérébral et du cervelet.

2°) Pâleur et distension des fibres myéliniques des

hémisphères à l'exception des fibres arquées et des faisceaux denses.

3°) Réaction granuleuse de la macroglie; énorme tuméfaction de l'oligoglie (sans modifications nucléaires), et dégénérescence mucocytaire par places.

4°) Distension des espaces péricellulaires et périvasculaires dans la substance grise; dilatation modérée des vaisseaux sans hémorragies; inhibition et dégénérescence pariétale sans lésions endothéliales des vaisseaux profonds.

Absence de neuronophagie, de réaction microgliale ou inflammatoire, de périvascularite.

Il n'y a pas de prédominance hypothalamique des lésions.

⁂

Bien que la maladie « ictère catarrhal aggravé » ait été décrite dans quelques ouvrages, les observations se révèlent cependant assez rares dans la littérature française.

Nous retenons celle-ci publiée par MM. Troisier, Albot et Netter.

OBSERVATION N° 4

Mlle C..., 17 ans, sans profession, est entrée à l'Hôpital Beaujon le 28 septembre 1936, pour un ictère. Le début de son affection a été insidieux. La jaunisse en a été le premier signe. Elle est apparue huit jours auparavant, en même temps que les douleurs épigastriques d'intensité modérée, un peu d'inappétence, quelques nausées; pas de vomissements, pas de troubles intestinaux; pas de fièvre, semble-t-il.

Lorsqu'on l'examine on a l'impression d'un ictière catarrhal; la jaunisse est très nette, colorant la peau et les muqueuses.

Les selles sont décolorées.

Les urines peu abondantes (1/2 litre) sont brunes, presque noires, contenant pigments et sels biliaires.

Il n'y a pas de prurit. Par contre, la bradycardie est accentuée : 48 pulsations/minute. La langue est blanche.

Le foie est assez gros : il déborde de deux travers de doigt les fausses-côtes et mesure 13 cm. sur la ligne mammelonnaire.

La rate est percutable sur trois travers de doigt, non palpable.

Rien à noter par ailleurs.

Lors de son entrée, cette jeune fille n'avait pas de fièvre.

Les trois jours suivants, au contraire, elle fait un épisode fébrile que n'explique aucun signe pulmonaire au rhino-pharyngé. L'hémoculture faite à un moment où la température atteignait 39° est restée stérile.

Au reste, cet épisode n'est que très passager et tout semble bientôt s'arranger, l'ictère diminue, le pouls s'accélère et devient même plus rapide que ne le comporte la température (P = 80, T = 36,8), le volume du foie diminue nettement et le 8 octobre, on ne parvient plus à le palper sous les fausses-côtes. Nous soulignons ce phénomène pour en noter l'importance.

Pourtant, le 9 octobre, l'ictère paraît s'accentuer à nouveau, et le 10 octobre, nous voyons apparaître des troubles mentaux, extrêmement nets : la nuit du 9 au 10 a été très agitée, la malade s'est levée, n'a pas reconnu les infirmières, elle était désorientée dans le temps et dans l'espace.

En même temps que le délire surviennent des épistaxis abondants et des gingivorragies. Le lendemain, à cette agitation s'ajoute une torpeur qui devient progressivement croissante, réalisant un état ataxo-adynamique tout à fait caractéristique.

Elle meurt le 12 octobre dans le coma, après une courte phase (douze heures) d'hyperthermie agonique.

On a pratiqué divers examens : les dosages d'urée sanguine faits lors de son entrée et quarante-huit heures avant la mort ont donné tous deux le chiffre de 0 gr. 20 par litre.

La recherche du spirochète, le séro-diagnostic d'Inada et Ido ont été négatifs.

Il en est de même du séro-diagnostic aux infections typhiques, de l'hémoculture et du Wassermann.

La ponction lombaire faite au moment de l'apparition des troubles psychiques a donné issue à un liquide céphalo-rachidien en tous points normal. Son inoculation au cobaye a été négative.

L'épreuve de la galactosurie alimentaire provoquée a donné des résultats confirmant l'existence d'une hépatite diffuse très importante.

Autopsie :

Petites hémorragies multiples disséminées sur tout le péritoine.

Foie petit (900 grammes environ), jaunâtre, truffé de taches hémorragiques.

Rate normale, ainsi que les reins.

Surrénale droite infiltrée d'hémorragies.

Le tissu pulmonaire est bourré d'infarctus.

A la face postérieure du cœur près de la base, quelques hémorragies.

Enfin le cerveau et la moelle ne sont atteints d'aucune lésion macroscopique.

Examen histologique. Foie.

En résumé :

1°) Lésion dégénérative massive du parenchyme hépatique, sans la moindre tendance à la régénération, sans le moindre aspect d'hyperplasie nodulaire paraportale, sans même la moindre travée hépatique intacte.

2°) De l'aspect de cette lésion se dégage cependant un certain caractère d'ancienneté apparente, car partout la réaction conjonctive a eu le temps de s'ébaucher et laisserait croire à des lésions anciennes si l'on ne connaissait le contexte clinique.

Au niveau des espaces portes le tissu conjonctif

hyperplasié, la réaction et l'hypertrophie des capillaires lymphatiques témoignent d'une hépatite réellement diffuse.

Au niveau des lobules, il y a non seulement une réticulose importante, mais encore un début d'organisation conjonctive.

Reins.

Aucune lésion chronique ou subaiguë des reins. On constate seulement une vacuolisation d'un certain nombre de tubuli contorti, pouvant être interprétée comme une lésion cadavérique.

Poumons.

Infiltration hémorragique diffuse des alvéoles paraissant toute récente, sans trace d'organisation. Globules rouges non altérés. Pas de processus diapédétique, ni de réaction alvéolaire.

Utérus.

Constitution normale. On note seulement une vasodilatation assez marquée.

OBSERVATION N° 5

Rapportée par MM. Chabrol et Busson)

Elle concerne une malade de vingt-huit ans, examinée en juillet 1931, quelques heures après son arrivée à Paris où elle avait été transportée d'urgence. Cette jeune femme vivait en Sologne dans une habitation isolée. Elle présentait, depuis cinq semaines une jaunisse très intense que son médecin avait qualifié d'ictère catarrhal simple, tout en rassurant l'entourage. Celui-ci s'était affolé non sans raison dans les quarante-huit dernières heures, en constatant que la malade devenait somnolente et qu'elle présentait d'importantes hémorragies nasales et gingivales. Il s'agissait à n'en point douter d'un ictère catarrhal aggravé. On ne retrouvait dans le passé aucun signe de lithiase, aucun commémoratif permettant d'incriminer une cirrhose du foie. La triade ictère,

coma, hémorragie ne laissait aucun doute sur le pronostic. Ce qui frappa dans l'examen, ce fut l'augmentation du volume de l'abdomen qui avait coïncidé avec l'aggravation des symptômes.

Le météorisme masquait complètement la matité du foie ; on pouvait même parler d'ascite, à en juger par la matité des flancs, mobile suivant la position de la malade. La famille fut unanime à souligner l'apparition récente de cette distension abdominale, tout en protestant de la tempérance absolue de cette malheureuse ictérique. Les quelques centimètres cubes de sang que l'on préleva trois heures avant la mort permirent de reconnaître que le taux de l'urée était de 0 gr. 50 par litre, la cholestérolémie de 1 gr. 65, la résistance globulaire anormalement accrue. Les urines recueillies par sondage ne renfermaient ni albumine, ni cylindres ; leur inoculation au cobaye resta sans effet ; le séro-diagnostic de Martin et Petit, la réaction de Wassermann se montrèrent négatifs. Il fut impossible de pratiquer l'autopsie.

Chez l'enfant, on a également décrit des cas d'ictère grave débutant par un ictère catarrhal, comme en témoignent les deux observations recueillies par Ageorges dans le Service du Professeur Cathala et qu'il relate dans sa thèse. Nous les retiendrons pour la description clinique et pour les différents examens biochimiques qui ont été faits au cours de l'évolution.

OBSERVATION N° 6

F... Liliane, 6 ans 1/2, entre à l'hôpital le 28 octobre 1941 dans l'après-midi. Elle est malade depuis trois semaines et présente un ictère catarrhal d'allure banale qui brusquement s'aggrave la veille de son entrée. A l'examen, on note :

Un état de torpeur avec agitation. Un syndrome méningé fait de contractures évidentes et de convulsions.

Un ictère franc avec quelques éléments de purpura.

Le foie n'est pas palpable et semble plutôt petit.

La rate est également non palpable.

Dans l'aîne, on décèle un gros ganglion. Les urines sont rares,

très foncées avec présence de pigments et de sels biliaires; mais sans sucre, ni albumine, ni acétone.

Le liquide céphalo-rachidien est clair. Il contient :

0,3 éléments par mm3 à la cellules de Nageotte.

La glycorachie est à 0,94.

L'albuminorachie est à 0,20.

L'examen hématologique révèle les chiffres suivants :

Hématies 4.250.000.

Leucocytes 25.000.

Urémie 0,21.

Chlore globulaire 1,46.

Chlore plasmatique 3,76.

Chlore total 2,70.

Rapport E. P. 0,35.

Réserve alcaline 70 volumes.

Le 29 octobre : le coma est complet. Des hématémèses se répètent et le décès survient dans la matinée.

A l'autopsie :

La consistance du foie paraît normale : il pèse 600 grammes.

La pulpe blanche de la rate est très visible.

Les reins semblent macroscopiquement normaux.

Histologie.

Les pièces sont fixées au liquide de Zencker.

Foie.

La topographie des lobules est vaguement reconnaissable. L'architecture trabéculaire a totalement disparu. Par place, on trouve des groupes de cellules parenchymateuses presque intactes au milieu d'un magma amorphe contenant quelques noyaux épars.

Au niveau des espaces portes, on observe quelques infiltrats inflammatoires.

— Au trichrome de Masson une sclérose jaune entoure l'espace porte et diffuse vers l'intérieur des lobules.

— Au Scarlach la dégénérescence graisseuse est importante.

En résumé : nécrose massive du parenchyme hépatique avec dégénérescence graisseuse et début de sclérose.

OBSERVATION N° 7

La deuxième observation d'Ageorges concerne une enfant de 4 ans 1/2 admise le 16 novembre 1942 dans la matinée, dans le service du Professeur Cathala.

L'enfait serait malade depuis dix jours et présentait un ictère du type catarrhal, peu intense, apyrétique avec selles décolorées et urines très foncées.

Le 14 novembre, elle fait une brusque ascension thermique à 39°9 avec des vomissements très importants, l'intolérance gastrique est totale, l'enfant vomit tout ce qu'elle ingère.

Le 16 novembre, à son arrivée à l'hôpital, la fillette est dans le coma.

L'ictère est généralisé aux téguments et aux muqueuses. Il n'y a eu ni selles, ni émission d'urine.

Le coma est complet et l'inconscience absolue.

L'hyperesthésie semble très marquée : dès qu'on touche l'enfant, elle s'agite et crie sans sortir du coma. La respiration est calme et régulière.

L'abdomen est souple.

Le foie palpable déborde les fausses-côtes de un centimètre.

La rate n'est ni percutable, ni palpable.

Les poumons semblent normaux.

Le rythme cardiaque est de 96 battements par minute. La tension artérielle est de 11 1/2-8.

On ne constate pas de bruits surajoutés.

Il n'y a pas de raideur; les réflexes tendineux sont normaux.

A 15 heures : l'enfant est toujours dans le coma. On ne peut déceler aucun signe de localisation.

Il n'y a pas de syndrome méningé. Le réflexe cornéen est aboli.

Le rythme cardiaque s'accélère : 120 battements par minute.

Il n'y a ni purpura, ni hémorragies des muqueuses.

L'enfant meurt dans la soirée.

Les urines ne montrent ni sucre, ni albumine, ni cylindres : mais contiennent des pigments et des sels biliaires.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, il contient trois éléments par mm3.

L'albuminorachie est à 0,15.

La glycorachie à 0,13.

Le taux de l'urée sanguine est de 0,30.

Le taux de la cholestérine est de 1,50.

La glycémie est à 0,14.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Une hémoculture a été pratiquée : elle est restée négative.

A l'autopsie :

Le foie pèse 600 gr. il est jaunâtre, dégénéré par endroits, congestif à d'autres.

Il n'y a pas de ganglions hilaires.

La vésicule est hypertrophiée, ses parois sont épaissies, œdématiées, sa face interne est congestionnée et présente des suffusions hémorragiques. Elle renferme une bile épaisse d'aspect purulent.

Les poumons sont congestifs avec de nombreux infarcissements. L'œdème pulmonaire est notable ; les ganglions médiastinaux sont nombreux, gros et presque tous hémorragiques.

La rate est macroscopiquement normale.

L'un des reins est très congestif avec des infiltrats hémorragiques au niveau de la corticale et des pyramides congestionnées. L'autre est pâle et semble en dégénérescence. Toute la région péri-

rénale présente des suffusions hémorragiques, nombreuses surtout dans la zone surrénale.

Les surrénales et le pancréas sont macroscopiquement normaux.

Histologie.

Liquide vésiculaire. — Un étalement, fait avec une goutte vésiculaire d'aspect purulent, ne montre pas de germes. On trouve d'exceptionnels polynucléaires normaux et de très nombreuses cellules desquamées très altérées d'origine vésiculaire.

Foie. — Les lésions sont moins accentuées que dans l'observation précédente. Le parenchyme présente des lésions dégénératives diffuses sans topographie vraiment centro-lobulaire.

L'atteinte cellulaire est variable : certaines plages sont peu altérées; en d'autres les cellules sont réduites à une masse amorphe; en quelques endroits, enfin, le parenchyme noble a disparu, on ne voit plus que la trame conjonctive qui est partout respectée de telle sorte que l'architecture lobulaire est bien visible.

De nombreux amas lymphocytaires avoisinent les espaces portes et diffusent dans les lobules.

SYMPTOMES

Il s'agit d'une affection qui, en règle générale, frappe les sujets jeunes. Elle est rare chez l'enfant, rare également chez le vieillard.

Elle débute comme un ictère catarrhal banal. C'est dire que l'ictère en est rarement le premier signe, et qu'il est le plus souvent précédé par un cortège de symptômes que M. CHABROL, après BERGSTRAND, appelle la phase pré-ictérique de la maladie.

PRODROMES.

C'est d'abord l'asthénie, l'anorexie, les nausées, les vomissements alimentaires ou bilieux, auxquels peuvent parfois s'adjoindre des douleurs abdominales assez vives à prédominance vésiculaire ou épigastrique. On a signalé à cette phase la possibilité d'arthralgies, de poussées urticariennes. Egalement des manifestations fébriles, si minimes qu'elles passent souvent inaperçues.

En fait, le symptôme que nous avons le plus souvent rencontré est bien l'asthénie, une asthénie importante et souvent isolée, dont le début remonte à quelques jours ou quelques semaines, rarement à un mois ou deux.

Dans quelques cas, le premier signe était l'apparition de l'ictère chez une personne jusque-là bien portante.

Phase d'ictère catarrhal banal.

C'est le tableau que nous connaissons bien : teinte ictérique de la peau et des muqueuses, selles décolorées, colorations brunes des urines, avec présence de sels et de pigments biliaires; — asthénie, troubles gastro-intestinaux, faits d'anorexie, de nausées; pas de fièvre — le prurit est inconstant — la bradycardie également. Certains auteurs ont insisté sur l'accélération du pouls à ce stade, signe qui aurait un certain intérêt pour le pronostic d'aggravation.

Donc un tableau nullement inquiétant. Souvent même, au bout d'un temps variable, se chiffrant en jours, une amélioration semble se dessiner. Le malade se sent mieux, l'appétit revient. On croit la guérison proche, et c'est alors qu'assez brusquement, en quelques heures, survient l'aggravation. La durée de cette phase d'ictère banal est variable; elle varie en général entre dix jours et trois semaines.

Phase d'aggravation.

Les premiers signes d'aggravation sont presque exclusivement des signes nerveux. Il s'agit le plus souvent d'une somnolence progressive qui va plus ou moins rapidement aboutir au coma. Le malade devient confus. il ne reconnaît plus les objets, les personnes qui l'entourent, il est désorienté dans le temps et dans l'espace; état confusionnel sur lequel peuvent s'enchaîner des épisodes d'agitation, des phénomènes délirants, avec insomnie.

L'état général s'altère rapidement, le malade est prostré, amaigri; la teinte ictérique devient plus foncée. Les urines deviennent rares. Le volume du foie, auparavant normal ou légèrement augmenté, tend à régres-

ser. Il n'y a pas de température, plutôt de l'hypothermie. On a pu noter l'existence de petits œdèmes malléolaires ou des lombes, avec possibilité d'une petite ascite, comme dans l'observation de M. CHABROL.

Le syndrome hémorragique est inexistant ou reste très discret.

En quelques heures, le malade devient de plus en plus prostré et entre dans le coma.

PHASE DE COMA.

En même temps que les signes généraux, que nous venons de rappeler brièvement, ont tendance à s'accentuer, il apparaît de nouveaux signes nerveux qui tendent à individualiser ce coma hépatique. Nous ne le décrirons pas ici, nous proposant, dans le chapitre consacré à sa physiopathologie, d'en faire une étude aussi complète que possible.

Le coma aboutit rapidement à la mort dans un état de grande adynamie. A la phase terminale, les phénomènes hémorragiques, bien que toujours peu importants, peuvent s'accentuer, sous forme de purpura, d'ecchymoses aux points de piqûre, rarement d'hémorragies des muqueuses.

ÉTUDE BIOLOGIQUE DU COMA DANS L'ICTÈRE CATARRHAL AGGRAVÉ

Les divers examens pratiqués dans les cas d'ictère catarrhal aggravé que nous avons rapportés nous montrent qu'il existe dans cette affection des modifications humorales complexes. Ces modifications tendent toutes à démontrer la suppression rapide des grandes fonctions hépatiques, ainsi que le prouve l'étude du métabolisme biliaire, du métabolisme azoté, du métabolisme sucré, du métabolisme lipidique.

La part des lésions hépatiques dans les divers troubles observés semble en effet exclusive de toute participation rénale. Il s'agit là d'une hépatite diffuse, sans néphrite.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres. Dans l'observation I, rapportée par MM. Jacques Decourt, J. Guillemin et R. Gorin, nous avons vu qu'il existait des traces d'albumine et quelques globules rouges dans le culot de centrifugation quelques heures avant la mort, mais c'étaient là évidemment des phénomènes contingents imputables notamment aux suffusions hémorragiques révélées par l'autopsie dans le parenchyme rénal.

Dans la première observation, nous avons également noté la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, qui coïncidait avec une augmentation notable de pigments et sels biliaires dans le sang.

Nous retrouvons la présence de sels et pigments dans les urines chaque fois que la recherche en a été faite (observations V et VI) ; par contre, le dosage de ces corps dans le sang n'a été pratiqué que dans le cas que nous venons de citer (Obs. I).

Dans une étude anatomo-clinique et biologique d'une atrophie massive du foie, SCHRUMPF insiste sur l'acholie pigmentaire terminale qu'il y a rencontrée et pense qu'elle témoigne d'une insuffisance hépatique portée à son maximum.

Le taux de l'urée sanguine est normal, ou abaissé (nous l'avons trouvé à plusieurs reprises aux environs de 0,20, 0,30).

Dans deux cas nous l'avons trouvé augmenté : à 0,50 chez une malade qui présentait une ascite assez importante (observation IV) et à 0,98 (observation III) élévation notable et difficilement explicable. Les urines ne contenaient pas d'albumine, et l'examen nécropsique des reins ne montrait qu'une nécrose du revêtement épithélial des tubes urinifères, avec des glomérules intacts et sans réaction inflammatoire.

Le taux des différents azotes sanguins est augmenté, particulièrement l'azote des polypeptides.

On note une diminution des lipides totaux et une diminution du cholestérol. Nous reviendrons sur la signification que l'on a voulu donner à ces diverses variations.

Le métabolisme des hydrates de carbone est également profondément troublé. La glycémie est fortement abaissée, dans presque tous les cas, tombant jusqu'à 0,14 dans l'observation VI.

La réserve alcaline est notablement abaissée (Obs. I et III), abaissement qui traduit l'acidose. Il s'agit d'ailleurs d'une acidose sans cétose, car les réactions de LEGAL et GERHARDT dans les urines, ont été négatives, chaque fois qu'elles ont été pratiquées. Nous

n'avons donc pas retrouvé cette céto-acidose que M. Marcel Labbé et quelques auteurs avaient noté dans certains comas hépatiques.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la lymphocytose et l'albuminose sont normales ; par contre on note une augmentation importante des produits azotés, et nous insisterons particulièrement sur l'augmentation des polypeptides que le professeur Noël Fiessinger fait intervenir dans la pathogénie des accidents nerveux de l'ictère grave.

Nous voyons donc, par ces divers résultats biologiques que l'ictère catarrhal aggravé réalise à son dernier stade un état de grosse insuffisance hépatique, conséquence d'une suppression brutale des fonctions du foie, sans atteinte concomitante des fonctions rénales, analogue en tout point à celle provoquée par les diverses méthodes d'exclusion du foie dont la plus rationnelle est l'hépatectomie des physiologistes américains Mann et Magath.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LE FOIE

Etude macroscopique.

A l'autopsie, l'aspect du foie est caractéristique. Il est notablement diminué de volume, pesant 500 à 700 grammes.

Sa teinte est jaune rhubarbe ou jaune ocre : elle est uniforme ou semée de points ecchymotiques, de taches jaunâtres.

En général, il est mou et s'affaise comme une vessie à demi-pleine, parfois il est ferme.

A la section, le parenchyme est friable, exsangue et ne possède pas de bile, il est peu consistant et quelquefois même en bouillie comme la pulpe splénique diffluente des maladies infectieuses.

Etude microscopique.

Les lésions histologiques de l'ictère catarrhal aggravé rappellent celles de l'atrophie jaune aiguë du foie, mais sans identification absolue.

Il s'agit bien d'une hépatite parenchymateuse aiguë, avec clarification généralisée des cellules hépatiques. Mais ce qui semble individualiser les lésions dans l'ictère catarrhal aggravé, c'est justement leur diffusion : la nécrose est ici totale, sans l'accentuation qu'il est

classique de trouver dans l'atrophie jaune aiguë au niveau du centre du lobule. Sur cette hépatite, se greffent des lésions dégénératives variables : dégénérescence graisseuse, dégénérescence granuleuse, sclérose de la structure conjonctive avec possibilité d'infiltration d'éléments mononucléés autour des espaces portes.

SCHRUMPF, dans son observation d'ictère grave, dont nous avons déjà parlé, propose de dénommer ces lésions dégénératives diffuses « atrophie massive aiguë du foie », pour les distinguer de la classique atrophie jaune aiguë ou atrophie centrolobulaire.

LES REINS

Dans les cas étudiés d'ictère catarrhal aggravé, nous n'avons pas rencontré de lésions rénales caractéristiques. Souvent l'aspect était normal ou ne montrait que des lésions dues à la cadavérisation. Cependant dans une de nos observations (observation III), nous avons vu qu'il existait une nécrose du revêtement épithélial des tubes urinifères, qui ne semblait d'ailleurs porter que sur l'anse de HENLÉ. On y notait en outre un œdème important du tissu interstitiel. Dans l'observation rapportée par SCHRUMPF, il est également relevée la dégénérescence des tubes. Mais dans tous les cas, nous avons trouvé des glomérules absolument normaux.

On peut donc conclure que dans la plupart des cas, l'ictère catarrhal aggravé réalise une hépatite pure, sans néphrite associée.

LE CERVEAU

Il nous a été impossible de retrouver dans la littérature des examens histologiques de cerveau dans les cas d'ictère catarrhal aggravé, en dehors du cas que nous

avons décrit et qui nous avait montré un important œdème cérébral.

Dans une étude critique de l'œdème cérébral et de ses critères histologiques, M. Guy TARDIEU rapporte, malheureusement sans observations cliniques, les examens histologiques des cerveaux appartenant à des sujets morts de « coma hépatique » ou « d'ictère grave ». On y trouve notés : de grosses dilatations vasculaires, des espaces clairs périvasculaires et péricellulaires et des zones vides réalisant l'aspect de « bulles d'œdème ».

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA HÉPATIQUE

La définition classique de l'ictère grave comporte l'association des trois facteurs : ictère, signes nerveux, hémorragies. Nous savons aujourd'hui combien cette notion purement clinique peut être trompeuse.

L'intensité de l'ictère ne peut entrer en ligne de compte dans le pronostic, puisque des ictères très intenses peuvent être bénins, alors qu'à l'inverse un ictère léger peut coexister avec une grosse déchéance des fonctions hépatiques.

L'apparition d'hémorragies au cours d'un ictère n'est pas nécessairement l'indice d'une insuffisance hépatique grave. Tel est le cas de la spirochétose ictérigène où les hémorragies n'ont pas pour origine l'insuffisance hépatique, et où l'on n'observe généralement pas un retard important de la coagulation sanguine (GARNIER et REILLY). C'est à ce retard qu'il convient d'attacher une signification pronostique grave puisqu'il traduit l'insuffisance de formation du fibrinogène par le foie. On a vu cependant que le syndrome hémorragique pouvait rester à l'arrière plan ; dans les observations d'ictère catarrhal que nous avons rapportées, il se réduisait à la formation d'ecchymoses aux points où avaient été pratiquées les injections sous-cutanées.

Ce sont vraiment les signes nerveux qui donnent à l'ictère grave sa physionomie clinique la plus expressive. Encore faut-il établir une distinction parmi les signes nerveux qui peuvent accompagner un ictère. Dans les ictères infectieux ou toxiques l'atteinte cérébrale peut être due à l'agent causal lui-même et ne pas traduire l'insuffisance hépatique.

Dans les hépato-néphrites, et en particulier dans la spirochétose ictéro-hémorragique, on sait depuis les travaux de WIDAL, de GARNIER et REILLY, que les symptômes nerveux sont dus à l'atteinte rénale, beaucoup plus qu'à l'atteinte hépatique : ils réalisent le tableau de l'urémie cérébrale. On les voit d'ailleurs régresser dans les formes communes curables, en même temps que l'azotémie, après le rétablissement de la diurèse. Aussi conçoit-on que l'on ait pu qualifier de « pseudo-graves » des ictères qui s'étaient accompagnés d'hémorragies et de troubles nerveux et qui évoluèrent cependant vers la guérison, ce qui s'explique aisément par le fait que ni ces hémorragies, ni ces troubles nerveux n'étaient directement sous la dépendance de l'insuffisance hépatique.

A cet égard les observations d'ictère catarrhal aggravé ont un intérêt particulier, car elles permettent d'observer dans toute leur pureté les troubles nerveux qui traduisent véritablement la déchéance des fonctions hépatiques. On a vu qu'ils se résument en un obnubilation progressive des fonctions intellectuelles, aboutissant rapidement au coma et à la mort.

LES DONNÉES CLINIQUES.

On sait que tous les comas se ressemblent. Les nuances symptomatiques qui permettent de les différencier en clinique tiennent soit à leur évolution plus ou moins rapide, soit à la coexistence de lésions cérébrales en foyer, soit à l'atteinte de divers appareils par l'agent infectieux ou toxique en cause. Mais dans tous les cas

la désintégration des fonctions cérébrales qui constituent proprement le coma réalise un tableau clinique assez univoque, dont le déroulement se fait dans un ordre déterminé. On observe d'abord un obscurcissement des fonctions proprement intellectuelles et de la conscience, caractérisé d'abord par des troubles de la mémoire, de l'association des idées, de l'attention, réalisant un état confusionnel, sur lequel peuvent se greffer des manifestations délirantes d'allure variable. Puis s'installe une véritable torpeur. A ce moment apparaissent les troubles de la régulation neuro-végétative : modification de la respiration, dérèglement thermique et vaso-moteur, collapsus cardio-vasculaire, auxquels peuvent se joindre des troubles du tonus musculaire et des réflexes : hypotonie et hypertonie variable, abolition des réflexes tendineux et cutanés, inversion du réflexe cutané plantaire.

Il ne semble pas que l'on puisse attribuer au coma hépatique une symptomatologie très personnelle, en dehors de la coexistence de l'ictère qui est évidemment très significative. Si les pupilles sont habituellement en mydriase modérée, et non en myosis comme dans le coma azotémique, si le signe de BABINSKI ne paraît pas particulièrement fréquent, les troubles respiratoires n'ont pas une allure bien caractéristique, puisque l'on peut observer, soit une respiration régulière, soit un rythme de CHEYNE-STOKES, soit une respiration ample et profonde du type de KÜSSMAUL, soit une association de ces deux derniers types, comme dans la première observation rapportée par MM. Jacques DECOURT, J. GUILLEMIN et R. GORIN.

Tout cela traduit une souffrance grave du cerveau, qui, quelle qu'en soit l'origine, reste toujours assez semblable à elle-même. On ne peut tirer de l'analyse clinique seule une connaissance bien précise des facteurs intimes dont dépend le coma hépatique.

LE DÉSÉQUILIBRE HUMORAL.

C'est l'étude chimique des humeurs qui permet de pénétrer dans la physiopathologie du coma et de le rapporter directement à la déchéance des fonctions hépatiques.

Cinq facteurs peuvent être retenus, mais qui sont d'importance inégale.

L'ictère lui-même ne semble guère entrer en ligne de compte. Sans doute, des expériences de BARUK et CAMUS ont-elles montré que l'injection de bile totale peut engendrer chez l'animal de la stupeur et de la catatonie. Mais, en clinique, on ne voit pas les ictères les plus intenses engendrer d'accidents nerveux graves, en dehors d'un certain degré de fatigabilité, de troubles de l'attention. Inversement, on sait que le coma s'observe après l'hépatectomie expérimentale, sans que la bilirubinémie soit très élevée, non plus que l'augmentation des sels biliaires dans le sang.

L'hypoglycémie semble être, par contre, l'un des facteurs essentiels du coma déterminé par la grande insuffisance hépatique. Elle est un des éléments constants du grand syndrome expérimental réalisé par l'hépatectomie. MANN et MAGATH, chez le chien, constate une chute rapide du sucre sanguin dans les heures qui suivent l'ablation du foie. Ils attribuent à cette hypoglycémie les troubles nerveux observés en pareil cas : agitation, crises convulsives, puis torpeur aboutissant bientôt à la mort. En effet l'injection intraveineuse de glucose permet de prolonger la survie de l'animal et de poursuivre l'étude des autres troubles du métabolisme.

Les troubles du métabolisme protidique ne sont pas moins importants. Ils constituent également l'une des caractéristiques essentielles de la grosse insuffisance hépatique. MANN et MAGATH, dans leurs expériences chez

l'animal, notent une diminution de l'urée sanguine, qui n'est pas retrouvée chez nos malades. Mais pour que cette diminution soit appréciable, il faut que le fonctionnement rénal, et notamment la diurèse aqueuse restent suffisants, ce qui n'est pas habituellement le cas en clinique humaine où l'on voit généralement l'oligurie précéder, annoncer les signes nerveux de l'ictère grave, et où une atteinte rénale propre peut même être cause d'une légère augmentation de l'urée sanguine comme dans notre cas III. Mais ce qui est propre à l'insuffisance hépatique dans les troubles du métabolisme protidique, c'est l'augmentation de l'azote résiduel, des acides aminés, des polypeptides, de l'acide urique. C'est ce que l'on constate en effet dans celles de nos observations où les examens sanguins ont été pratiqués quelques heures seulement avant la mort.

Il y a là encore, une cause importante de troubles nerveux, car les polypeptides notamment sont des corps très toxiques. Leur abondance même dans le liquide céphalo-rachidien, comme l'a montré le professeur Noël FIESSINGER, constitue l'un des facteurs du syndrome neurologique terminal de l'insuffisance hépatique.

Les troubles du métabolisme lipidique font également partie des désordres humoraux observés après hépatectomie. De leurs premières expériences, MANN et MAGATH n'avaient pas pu tirer des conclusions précises à cet égard. Mais, en 1935, FRANKE et MALCZINSKI ont observé, après l'extirpation totale du foie chez le chien, une diminution progressive de la cholestérolémie qui s'abaisse de 23 à 39 pour cent, en même temps que le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ subit un abaissement considérable. On sait d'ailleurs, depuis les travaux de THAUNHAUSER, EPSTEIN, Et. CHABROL, que l'effondrement de ce rapport représente, au cours des cirrhoses hépatiques, un élément très grave de pronostic.

Le cholestérol estérifié n'a pas été dosé dans nos observations, mais il nous suffit d'y constater l'abaissement considérable du cholestérol total pour affirmer l'existence d'un trouble grave du métabolisme des lipides. Il est d'ailleurs remarquable que dans l'observation II, publiée par MM. Jacques DECOURT, Ch.-O. GUILLAUMIN et R. COURTIN, l'effondrement du cholestérol sanguin était le seul trouble humoral décelable, la glycémie et la réserve alcaline étant par ailleurs normales, et le taux des polypeptides peu augmentés au moment où ont été pratiqués les examens sanguins, c'est-à-dire 48 heures avant la mort. La cholestérolémie ne dépassait pas 0,58, et le taux des lipides totaux était lui-même très abaissé.

Aussi MM. Jacques DECOURT et ses collaborateurs ont-ils été amenés à se demander s'il ne fallait pas attribuer à ces troubles profonds du métabolisme lipidique un rôle dans le déterminisme des accidents nerveux. Ils font remarquer en « effet que le cholestérol n'est pas seul abaissé, et que le déficit porte même davantage sur l'ensemble des composés lipidiques, puisque le chiffre des lipides totaux du sérum ne dépasse pas 1 gr. 84, et que le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}}$, normalement au voisinage de 23 pour cent, atteignait 35 pour cent chez notre malade. Faut-il penser que l'atteinte de certains lipides complexes — phosphorés, azotés ou soufrés — qui sont des composants importants du tissu nerveux, a pu altérer gravement le fonctionnement cérébral ? La question mérite au moins d'être posée et appelle des investigations ultérieures ».

A côté des troubles du métabolisme tissulaire que de tels désordres semblent impliquer au sein du tissu nerveux, on peut penser que le déséquilibre lipidique est capable de jouer aussi un rôle dans la constitution de l'œdème cérébral, dont nous aurons à reparler plus loin

L'acidose est une conséquence classique de l'insuffisance hépatique. Nous ne pouvons aborder ici le problème de sa pathogénie, n'apportant pas de données particulières à cet égard. Il nous suffit de noter que la réserve alcaline était considérablement abaissée (31 volumes et 15 volumes) dans les deux cas où se montrait au complet le syndrome de la grande insuffisance hépatique : l'hypoglycémie, l'hypocholestérolémie, l'augmentation de la polypeptidémie et de la polypeptidorachie.

Il y a là un nouveau facteur de coma, trop connu pour que nous y insistions.

*
**

De tant de facteurs associés il serait évidemment illusoire de vouloir préciser la part réciproque dans la physiopathologie du coma de l'ictère grave.

Si l'on s'en réfère aux constatations expérimentales, il semble que l'hypoglycémie soit le facteur déterminant principal. En clinique humaine, on n'observe guère cependant les phénomènes d'excitation, convulsions, contractures, signe de Babinski, qui se rencontrent fréquemment dans le coma hypoglycémique pur tel que le réalisent les accidents d'hyperinsulinisme. Pourtant dans l'observation I, rapportée par MM. Jacques Decourt, J. Guillaumin et R. Gorin, on trouve notés : l'exagération des réflexes tendineux et un coma « entrecoupé de phases d'agitation, avec plaintes inarticulées, battements des paupières, contractures toniques des membres », qui évoquent assez bien l'hypoglycémie.

L'acidose peut être soupçonnée cliniquement lorsqu'il existe un type respiratoire de Küssmaul, comme dans les observations I et III.

A l'intoxication polypeptidique pourrait être rapportée plus spécialement le type respiratoire de Cheyne-

Stokes dont les irrégularités périodiques se montraient dans l'observation I, associées aux respirations profondes du type Küssmaul. On sait cependant que la respiration de Cheyne-Stokes n'est pas absolument propre à l'intoxication azotée, bien qu'elle soit particulièrement fréquente dans le coma urémique : on peut également l'observer dans l'asystolie et dans les syndromes d'hypertension intra-crânienne, en dehors de toute augmentation de l'urée sanguine.

Mais, comme nous l'avons déjà souligné, l'observation II rapportée par MM. Jacques Decourt, Ch.-O. Guillaumin et R. Courtin ne comportait ni hypoglycémie, ni abaissement de la réserve alcaline, ni polypeptidorachie; et l'augmentation de l'azote résiduel et des polypeptides du sang y restait modérée, à un degré insuffisant, semble-t-il, pour justifier les accidents nerveux. C'est à propos de ce cas que les auteurs ont été amenés à suspecter le rôle possible des troubles du métabolisme lipidique dans le déterminisme du coma. Mais il n'y a là qu'une hypothèse, jusqu'à présent sans grand fondement.

Quelle que soit d'ailleurs l'importance des désordres humoraux, il est encore à préciser leur mode de retentissement sur le cerveau, dont les altérations sont, en dernier ressort, l'origine du coma.

L'œdème cérébral.

A cet égard l'observation anatomo-clinique que nous avons rapportée nous paraît du plus grand intérêt. Elle montre en effet l'existence d'un très important œdème cérébral, qui a manifestement joué un rôle dans la production du coma. A cet œdème se joignent d'importantes lésions nerveuses et oligogliales traduisant des troubles graves du métabolisme et de la respiration cellulaires, qui ne peuvent être attribuées à de simples troubles circulatoires mécaniques.

Nous trouvons ici de multiples facteurs capables d'expliquer cet œdème et ces dégénérescences cellulaires. On sait, en particulier que l'hypoglycémie telle que la réalise le coma insulinique, provoque de l'œdème cérébral, mais selon M. GRÜNER, à qui nous devons l'examen histologique du cerveau de notre malade, l'œdème cérébral du coma insulinique serait plus « hémodynamique », avec prédominance de l'inhibition de la substance grise, vaso-paralysie, hémorragies, aspect lavé. L'aspect, cependant, serait très voisin dans les comas à rechute chez les diabétiques inéquilibrables mourant dans le collapsus.

La polypeptidémie cause tout ensemble œdème et lyse cellulaire comme on le voit dans l'éclampsie et dans certains comas urémiques; on connaît l'action des polypeptides sur le gonflement, la perméabilité vasculaire.

Enfin, il n'est pas jusqu'à l'hypocholestérolémie dont on ne puisse aussi invoquer le rôle dans l'hydratation tissulaire.

On a vu qu'il n'existait, dans le cas, aucun œdème sous-cutané. Peu avant la mort, la malade paraissait même plutôt déshydratée, comme il est de règle dans les comas acidosiques avec rythme respiratoire de KÜSSMAUL. Il est évident que l'œdème cérébral ne pouvait pas être imputé ici à une rétention chlorurée d'origine rénale comme on l'admet classiquement dans le coma des néphrites avec œdème. L'hydratation tissulaire, retrouvée d'ailleurs dans les reins eux-mêmes, ne peut être imputée qu'aux graves désordres physico-chimiques réalisés par l'insuffisance hépatique et dont les examens sanguins nous ont montré la complexité, puisqu'ils comportent à la fois des troubles profonds, des équilibres glucidique, lipidique, protidique et acido-basique.

Mais on a vu que ces troubles humoraux n'étaient

pas au complet dans l'une des observations rapportées par M. Jacques Decourt et ses collaborateurs (Obs. II), bien que le coma y fût déjà installé. Ce cas ne comportait que l'abaissement, d'ailleurs considérable, des lipides et du cholestérol sanguins. Faut-il voir là une cause possible d'œdème cérébral ?

Nous reportant à l'observation recueillie par M. Decourt et que les circonstances l'avaient obligé à ne rapporter que de façon sommaire, nous avons appris que la malade, au moment des prélèvements, présentait un peu de bouffissure de la face et un léger œdème sous-cutané, appréciable au niveau des lombes. Cet œdème prenait le godet, et était assez appréciable pour apporter quelque gêne à la ponction lombaire, à l'occasion de laquelle il avait été remarqué. On peut donc se demander, rétrospectivement, si un œdème cérébral n'avait pas été à l'origine du coma, dans ce cas qui ne comporte malheureusement pas de vérification anatomique. De la bouffissure du visage était également notée dans le cas I de MM. Jacques Decourt, J. Guillemin et R. Gorin, où le syndrome humoral était au complet, mais où le cerveau ne fut pas non plus examiné.

L'observation IV rapportée par MM. Troisier, Albot et Netter n'a comportée qu'un examen macroscopique du cerveau et de la moelle qui ne montra pas de lésions. Bien qu'aucun œdème clinique ne fut noté chez cette malade, il eut été intéressant d'avoir un examen histologique de l'encéphale.

De toute façon, on doit se demander si l'œdème cérébral et les altérations cellulaires qui l'accompagnent ne sont pas capables de précéder le déséquilibre humoral, ou plus exactement les troubles de la composition du sang circulant, puisqu'aussi bien le coma peut apparaître avant ceux-ci, mis à part les troubles de l'équilibre lipidique. Il y a d'ailleurs une loi générale, selon laquelle le milieu sanguin se montre le dernier à refléter les désordres profonds du métabolisme tissulaire.

ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES DE PRONOSTIC AU COURS D'UN ICTÈRE CATARRHAL

Le pronostic de l'ictère catarrhal aggravé rejoint celui de l'atrophie jaune aiguë primitive : c'est une affection des plus graves qui se termine toujours par la mort.

Dès que l'aggravation se confirme par l'apparition de somnolence progressive, d'hémorragies, on peut affirmer une évolution fatale pour les jours qui suivent.

Aussi l'intérêt réside-t-il non dans la possibilité de prévoir l'évolution de cet ictère grave qui est, comme nous venons de le dire, presque mathématique, mais dans celle d'analyser les différents facteurs qui, au cours d'un ictère catarrhal, de prime abord banal, seraient susceptibles de faire prévoir cette aggravation.

Parmi les modifications physiologiques qui sont la conséquence de l'atrophie du foie, en est-il qui soient assez précoces et assez démonstratives pour pouvoir faire présager de cette sombre évolution et faire adopter d'emblée une thérapeutique basée sur la gravité de l'état du malade ?

Certains auteurs semblent répondre, par l'affirmative. Nous allons étudier les diverses épreuves qu'ils ont préconisées dans ce but.

Lipides du sang.

Dans des articles récents, Monsieur le Professeur Chabrol a de nouveau attirer l'attention sur la valeur

des variations quantitatives des lipides sanguins en pathologie hépatique.

Nous avons vu que dans l'ictère catarrhal aggravé, il y a une baisse des lipides totaux et une baisse du cholestérol.

« Dans cette circonstance clinique, affirme le professeur CHABROL, l'abaissement du cholestérol total et des acides gras non saturés, l'effondrement du rapport d'estérification constituent les meilleurs signes avertisseurs ».

Pour doser ces lipides sanguins, le biologiste a le choix entre trois méthodes :

1°) Le dosage des lipides totaux suivant la technique de LAUDAT.

2°) La mesure du cholestérol total, suivant les règles de LIEBERMANN-GRIGAUT, avec la variante qu'introduit la digitonine pour établir une discrimination entre le cholestérol libre et le cholestérol estérifié.

3°) La réaction sulfo-phospho-vanilique dont l'importance a été démontrée par M. CHABROL, et qui, dosant globalement les acides gras non saturés, oléique et linoléique, le cholestérol estérifié et certains alcools ou aldéhydes supérieurs, à l'exclusion des acides biliaires, se révèle être la méthode la plus simple et la plus rapide.

Rappelons brièvement la technique de la réaction P. S. P., préconisée dès 1937 par MM. CHABROL, CHARON'AT et BLANCHARD.

Prélever avec une pipette graduée au centième un dixième de centicube du liquide que l'on veut éprouver et le verser dans un tube à essai contenant 4,9 centicubes d'acide sulfurique pur, d = 1,83, 85° Baumé; porter au bain-marie bouillant pendant dix minutes et refroidir sous un courant d'eau froide.

Mettre ensuite un dixième ou deux dixièmes de ce mélange en présence de 3,9 ou 3,8 centicubes d'acide orthophosphorique à 85 %, 65° Baumé. Ajouter avec

une pipette au vingtième un centicube d'une solution aqueuse de vanilline à 0,60 gr. %, fraîchement préparée. Une teinte rose se développe progressivement : il ne faut l'apprécier qu'à la dixième minute.

Les auteurs se servent à cet effet du comparateur de HELLIGE et de la gamme d'étalons au phosphate de Cobalt (cholalimètre Cogit).

L'unité sulfo-phospho-vanillique est conventionnellement la même que l'unité LIEBERMANN-GRIGAUT : elle correspond à un gramme de cholestérol pur en dissolution dans 1.000 centicubes d'alcool absolu.

Normalement, cette réaction P. S. P. donne des chiffres de 8-10 gr. au litre. Ils peuvent être considérablement abaissés dans les cas d'hépatite, et il y a une grande analogie entre ces résultats et ceux de la réaction LIEBERMANN-GRIGAUT. En particulier dans les hépatites tendant vers l'ictère grave, il y a une atténuation progressive et parallèle du cholestérol total et de la réaction P. S. P., en même temps qu'on assiste à l'effondrement du rapport d'estérification $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$.

Donné déjà comme un test de grande insuffisance hépatique par THAUNHAUSER et SCHABER, puis par EPSTEIN, repris en France par de nombreux auteurs, l'effondrement de ce rapport aurait, aux dires de M. le professeur CHABROL, un intérêt particulier dans l'ictère catarrhal. Alors que le rapport normal est de 0,75, M. CHABROL l'aurait vu tomber à 0,15-0,10 chez trois malades qui ont succombé en présentant un tableau d'ictère catarrhal aggravé et dans ces cas, la chute du cholestérol total et des acides gras non saturés semblait moins démonstrative.

Il faut cependant, pour pouvoir en tirer de grandes certitudes, que l'effondrement atteigne ces chiffres extrêmes, car dans deux autres cas d'ictère catarrhal

simple, les chiffres de 0,25 et 0,20 n'entravèrent pas une évolution favorable.

BILIRUBINÉMIE ET CHOLALÉMIE.

L'étude de la valeur de la bilirubinémie plasmatique nous paraît également intéressante.

Parmi les diverses méthodes de dosage, celle de HYMANS VAN DEN BERGH, d'Utrecht, semble la plus précise, permettant de doser le milligramme. Elle est basée sur la coloration rouge que donne, en milieu neutre, la bilirubine avec le diazo-réactif d'ERLICH. On compare ensuite au colorimètre avec une solution étalon. Cette technique donne un chiffre de 4 mmgr. par litre pour une cholémie normale.

Cet auteur distingue dans le sérum des ictériques deux sortes de bilirubine : si le réactif mis en présence du sérum donne la réaction, celle-ci est dite directe et la bilirubine franche; sinon, il faut ajouter au sérum un peu d'alcool et attendre que la coloration apparaisse, la réaction est dite alors indirecte et la bilirubine dissimulée.

La bilirubine directe serait toujours pathologique; l'indirecte existerait normalement à la concentration de 0,4 à 0,5 mgr. pour 100 suivant VARELA, APOLO et VIANA (1931).

L'intensité des réactions directes et indirectes varie avec le stade de l'ictère et la courbe de chaque variété des réactions renseigne sur l'évolution des lésions hépatiques.

Les courbes des deux bilirubines ont une certaine allure dans l'ictère catarrhal et lorsque ce dernier se transforme en ictère grave leur forme se modifie.

VARELA, FUENTES et VIANA (1935) ont rapporté quelques observations qui nous paraissent particulièrement éloquentes.

Dans l'observation n° 26 de ces auteurs, les valeurs de la bilirubine furent constamment élevées. De plus, la courbe de la bilirubine directe qui avait commencée à décroître normalement s'interrompit soudain à 19 mgr. pour 100 et cette valeur se maintint en plateau pendant plusieurs jours, jusqu'à l'apparition de l'ictère grave.

Dans l'observation n° 28 au trente-cinquième jour de l'ictère, il y avait encore 15 mgr. pour 100 de bilirubine directe, deux jours plus tard elle augmente jusqu'à 27 mgr. et en trois jours l'ictère grave s'établissait.

Dans l'observation n° 30, l'ictère évolue pendant 20 jours comme un ictère catarrhal, puis survient l'aggravation avec vomissements incoercibles. Le quinzième jour le premier dosage indique 33 mgr. pour 100 de bilirubine directe et 1,6 mgr. pour 100 de bilirubine indirecte, elles augmentent progressivement pendant 15 jours. On tente des drainages duodénaux quotidiens; ils réduisent la bilirubinémie pendant huit jours, puis elle augmente de nouveau et c'est l'ictère grave fatal.

Il semble donc que cette recherche, facile à pratiquer, intéressante dans ses résultats dusse être effectuée le plus souvent possible.

M. Chabrol et ses collaborateurs, pour obvier aux inconvénients de ce dosage colorimétrique, donc à la nécessité de recourir aux étalons, et aussi pour éviter les causes d'erreur provenant de la précipitation par l'alcool qui entraîne une partie des pigments ont proposé une heureuse modification.

Le réactif est mis en contact avec des dilutions de sérum de plus en plus étendues et on recherche la limite de perception de la réaction que les auteurs ont fixée à 2 mgr. par litre.

La diazo-réaction limite de MM. Chabrol, Charonnet et Busson donne pour la cholémie normale des chif-

fres de 8 à 12 mg. par litre, chiffres notablement supérieurs à ceux de HYMANS VAN DEN BERGH.

La recherche de la cholalémie peut également apporter des renseignements intéressants au cours des ictères aggravés.

L'acide cholalique bénéficie, en effet, d'un double avantage qui le place au premier rang des tests explorateurs. C'est le seul principe biliaire que la glande hépatique rejette de l'économie dans sa totalité, sans en laisser la moindre trace dans la circulation sanguine : c'est le seul dont on s'accorde à reconnaître l'origine exclusivement hépatique.

Les travaux de M. CHABROL et de ses collaborateurs, ont montré que la disparition de l'acide cholalique du sang est un signe de très fâcheux augure lorsqu'un ictère franc progresse : « elle laisse soupçonner le développement d'une hépatite dégénérative sur le fond d'une cirrhose ou d'un processus coli-infectieux; mais elle n'a de valeur que si la jaunisse s'aggrave. »

MM. CHABROL, CHARONNAT et COTTET ont décrit une méthode très précieuse de dosage : la réaction phosphovanillique permet en effet de doser une cholalémie de 4 mg. par litre.

Cette réaction est négative chez le sujet normal. Dans l'ictère franc catarrhal, on trouve des chiffres élevés : 100 et même 160 mg. pour 100. Il serait donc intéressant de suivre l'évolution de la cholalémie au cours des ictères aggravés, à l'aide de courbe comme pour la bilirubinémie. Dans l'observation I, nous avons trouvé la cholalémie à 80 mg. Malheureusement, il n'a été pratiqué que ce seul dosage au cours de l'évolution.

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement sera presque toujours inopérant, même s'il est établi très tôt, dès les premiers signes d'aggravation. Il sera basé non sur la nature spécifique de la maladie qui demeure inconnue, mais sur le tableau bioclinique que nous avons longuement exposé.

L'adynamie extrême qui frappe ces malades est dûe à une intoxication certes, mais aussi à la carence du combustible par excellence : le glycogène. Dès le début de l'ictère, le foie se vide de son glycogène et rapidement cette carence sucrée se fait sentir sur tous les tissus. Aussi les cliniciens sont-ils d'accord sur ce point : dès les premiers jours de la maladie, l'apport sucré doit être important : eau sucrée, lactosée, jus de fruits, confitures; instillations rectales, fraîches ou froides, en goutte à goutte, de 250 cc. de soluté isotonique de glucose et mieux encore, injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, qui, en plus de la quantité importante de sucre qu'elles apportent au malade, constituent un excellent diurétique et des plus utiles dans ces cas où les diurétiques habituels, plus ou moins toxiques, sont mal tolérés.

Selon une notion qui semble désormais classique, depuis les travaux de Mac LEOD, il faut associer à cette médication sucrée des injections d'insuline favorisant l'assimilation des hydrates de carbone. ECHANZ recom-

mande l'administration de 10 unités cliniques d'insuline chez l'adulte, une heure après un repas comportant 40 grammes d'hydrates de carbone, très peu de protéines, et pas de matières grasses.

Contre l'acidose, qui, comme nous l'avons vu, peut être importante, on emploie le bicarbonate de soude en goutte à goutte rectal.

Les injections d'extraits hépatiques sont pleinement justifiées, mais on ne semble pas d'accord sur les doses. MM. VILLARET, BESANÇON et DESOILLE conseillent 2 à 5 cc. d'extrait simple de foie (soit 0,60 à 1 gr. 50 de foie frais par jour), ou des extraits concentrés à la dose journalière de 30 gr. à 75 gr. pour un adulte. FIESSINGER, au contraire, recommande de ne pas dépasser chez l'adulte 2 cc. d'extraits correspondant à 1 gr. de foie frais « de crainte d'augmenter le taux des protides circulants ».

Le syndrome hémorragique est toujours discret dans l'ictère catarrhal aggravé. Il vaut mieux cependant en prévenir les accidents, si minimes qu'ils puissent être, et le meilleur préventif semble être la vitamine K ou de coagulation. On sait que la déficience du sérum en prothrombine, élaborée par le foie, semble être à l'origine d'un bon nombre de syndromes d'hypocoagulabilité, se traduisant en clinique par une tendance aux hémorragies. Or, la production de la prothrombine par le foie et son activation sont soumises à l'intervention de la vitamine K. La déficience en vitamine K crée un syndrome hémorragique et l'administration de cette vitamine corrige ce trouble hémorragique.

Il faut donc recommander d'utiliser de bonne heure, au cours des ictères, les injections de vitamine K à la dose de 5 à 10 mg. par jour, suivant les cas.

L'usage de calcium sous forme de gluconate, par exemple, nous semble justifié au cours de cet ictère

grave, en raison de son action activante de la coagulation sanguine et sédative du système nerveux.

Contre ces troubles nerveux, et contre les vomissements, s'ils deviennent trop importants, on utilisera les calmants habituels : atropine, belladone, badiane, etc...

CONCLUSIONS

I. — L'ictère « catarrhal » aggravé, maladie rare en France, est une affection des plus graves, se terminant toujours par la mort.

Son étiologie nous est inconnue. Certains auteurs semblent croire à l'identité du virus dans l'ictère aigu apyrétique et l'ictère catarrhal aggravé. Pour d'autres, cette dernière maladie est due à un virus spécifique.

Cliniquement, elle se présente au début sous le tableau d'un ictère catarrhal banal qui brusquement s'aggrave.

L'aggravation est surtout marquée par les signes nerveux . somnolence progressive, entrecoupée ou non de phases d'agitation, aboutissant rapidement au coma.

II. — L'étude des stigmates biologiques est certes difficile à réaliser en raison de la gravité de l'état du malade et devrait être entreprise dès les premiers signes d'aggravation. Ces stigmates réalisent le syndrome de la grande insuffisance hépatique, telle qu'on la voit dans l'hepatectomie expérimentale, et qui se traduit par :

— un abaissement du taux de l'urée sanguine;

— une augmentation des acides aminés, particulièrement des polypeptides du sang;

— une diminution des lipides totaux et du cholestérol;

— une baisse de la glycémie;

— une baisse de la réserve alcaline.

S'opposant à cette atteinte masive des fonctions hépatiques, on note une intégrité habituelle des fonctions rénales.

Un seul trouble observé dans le liquide céphalo-rachidien : c'est une augmentation des acides aminés, notamment des polypeptides.

III. — Anatomiquement, les lésions hépatiques rappellent celles de l'atrophie jaune aigue du foie, puisqu'il s'agit d'une hépatite parenchymateuse aigue, mais totale, sans l'accentuation qu'il est classique de trouver dans l'atrophie jaune aigue, au niveau du centre du lobule.

Sur ces lésions nécrotiques, se greffent des lésions dégénératives variables : dégénérescence graisseuse, dégénérescence granuleuse, sclérose de la structure conjonctive.

Dans les observations que nous avons rapportées, nous n'avons rencontré aucune lésion rénale caractéristique. Dans la plupart des cas, en effet, l'ictère catharral aggravé réalise une hépatite pure, sans néphrite concomitante.

Enfin, dans un des cas étudiés où l'examen histologique du cerveau a été pratiqué, nous avons vu qu'il existait des lésions d'œdème cérébral, dont le rôle dans la pathogénie des accidents nerveux est des plus intéressants à considérer (MM. J. Decourt, I. Bertrand, Ch.-O. Guillaumin, J. Grüner).

IV. — L'étude physiopathologique du coma terminal fait rapporter les signes cliniques observés à cinq facteurs :

a) L'ictère ne semble avoir qu'un rôle accessoire.

b) L'hypoglycémie semble un des facteurs essentiels

du coma, comme le prouvent les expériences d'hépatectomie des physiologistes américains, MANN et MAGATTE.

c) Les troubles du métabolisme protidique sont également importants à considérer; en particulier l'augmentation des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien constitue l'un des facteurs du syndrome neurologique terminal de l'insuffisance hépatique, comme l'a montré le Professeur Noël FIESSINGER.

d) Des troubles du métabolisme lipidique ont de même pu être incriminés dans le déterminisme des troubles nerveux, sans qu'on puisse actuellement affirmer par quel mécanisme s'exerçait leur action.

e) Enfin l'acidose, traduite par la baisse de la réserve alcaline, a un rôle certain dans le mécanisme du coma.

Ces divers troubles humoraux agiraient-ils par l'intermédiaire d'un œdème cérébral, ou celui-ci serait-il primitif ? Des investigations ultérieures permettront peut-être de répondre à cette question,

V. — Les éléments de pronostic au cours d'un ictère catharral sont :

— la baisse des lipides totaux et du cholestérol, dosables par la réaction sulfo-phospho-vanillique ;

— l'effondrement du rapport d'estérification

$$\frac{\text{esthers du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$$

(Professeur CHABROL).

— l'étude de la courbe des taux quotidiens de la bilirubinémie qui marque des ascensions progressives (VARELA, FUENTES, VIALA) ;

— l'évolution ascendante de la courbe de la cholalémie.

VI. — Le traitement est purement symptomatique. Basé sur les données biocliniques, il consiste à lutter :

— contre l'hypoglycémie, par un apport sucré abon-

dant. L'association insuline-sucre favorisera l'assimilation;

— contre l'acidose, par du bicarbonate de soude en goutte à goutte rectal;

— contre le syndrome hémorragique (d'ailleurs toujours discret) par des injections de vitamine K. On y adjoindra des injections intra-musculaires d'extraits hépatiques, à doses suffisantes.

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :

LOEPER

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Ageorges. — L'ictère grave de l'enfant par atrophie jaune aiguë du foie. (*Thèse de Paris*, 1944).

Albot et Thiébaut. — Les ictères infectieux et toxiques : hépatite avec ictère. (*Encyclopédie médico-chirurgicale. Foie*. 1936. 7015 A-7016).

Andersen et Tulinius. — Etiologie de l'hépatite épidémique (ictère épidémique). (*Acta Medica Scandin.*, 13 mai 1938, t. XCV, f. 5, pp. 497-509).

Bergstrand. — Uber die akute und chronische gelbe Liberatrophie. G. Thième. Leipzig 1930.

Bernaud. — Les phénomènes nerveux et plus particulièrement le syndrome méningé au cours de la grande insuffisance hépatique. (*Thèse de Paris*, 1931).

Bertrand. — Des relations des fonctions hépatiques avec le système nerveux vago-sympathique. (*Maroc Médical*, 15 mars 1928).

Boldyreff. — Atrophie jaune aiguë du foie. (*Bull. Ass. Médic. franç. Am. Nord*, octobre 1937, t. II, n° 4, p. 412-417).

Brulé et Cottet (J.). — Les troubles de la diurèse au cours des ictères. (*Presse Méd.*, 20 octobre 1938, p. 1265).

Chabrol. — Les Ictères. Masson. 1932. (P. 356 et 429 à 431).

Chabrol et Parrot. — Les ictères graves primitifs. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 19 mars 1937, p. 434).

Chabrol et Busson. — A propos d'un cas d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 23 octobre 1931, p. 1568-73).

Chabrol et Cottet. — A propos d'un cas d'ictère infectieux avec atrophie sub-chronique du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 mai 1932).

Chabrol, Charonnat et Blanchard. — Le diagnostic biologique des ictères par la réaction sulfo-phospho-vanillique. (*Presse Méd.*, 13 février 1940, p. 177).

Chabrol et Blanchon (P.). — Le syndrome humoral de l'ictère bénin épidémique. (*Semaine des Hopitaux*, 28 septembre 1945).

Chabrol et Blanchard (J.). — Le dosage des lipides du sang en pathologie hépatique. (*Semaine des Hôpitaux*, 28 septembre 1945).

Chabrol, Blanchon (P.) et Pelou. — L'estérification du cholestérol en pathologique hépatique. Ses facteurs, son pronostic. (*Semaine des Hôpitaux*, 28 septembre 1945).

Chiray, Albot, Bouvrain. — Ictère grave, prolongé, cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. (*Soc. Médic. des Hôp.*, 22 janvier 1937, p. 86).

Colombe et Denizot. — Acide diacétique et acétone urinaire dans l'ictère grave. (*C. R. S. B.*, 20 mai 1916, 79, 441) .

Cornil (L.). — Syndromes nerveux des hépatiques. (*Congrès de l'Insuff. Hépatique*, Vichy 1937, t. II, p. 83).

Cornil (L.) et Mosinger (M.). — Les interéactions neuro-hépatiques. (*Nutrition*, t. VII, n° 1, 1937, p. 69).

Cornil (L.) et Vague (J.). — Considérations sur les lésions du foie et du système nerveux dans la fièvre jaune expérimentale. (*Nutrition*, 1937, t. VII, n° 2, p. 157).

Costa et Troisier. — Deux épidémies d'ictère commun. La contagion et les semeurs de virus ictérique. Les rapports de l'ictère épidémique avec l'ictère catarrhal et l'atrophie jaune

aiguë sporadiques. (*Annales de Méd.*, t. 16, n° 3, septembre 1924, p. 180 à 210).

Courmont. — Ictère catarrhal épidémique dans la région lyonnaise. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 17 avril 1934).

Debray. — A propos d'un cas d'ictère grave. (*Clin. et Labo.*, 20 juin 1937, t. XVI, n° 6, p. 125-133).

Decourt (Jacques), Guillemin et Gorin. — Ictère catarrhal aggravé. Etude du coma terminal. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 32-33-34, 1943, p. 442).

Decourt (Jacques), Guillemin (Ch.-O.) et Courtin. — Sur un nouveau cas de coma terminant un ictère du type catarrhal. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 13-14, 1944, p. 165).

Decourt (Jacques), Bertrand (J.), Guillaumin (Ch.-O.) et Grüner (J.). — Ictère aigu apyrétique avec atrophie jaune aiguë du foie. Rôle de l'œdème cérébral dans la pathogénie du coma terminal. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance 11 janvier 1946).

Dupuy. — Les ictères catarrhaux. (*Thèse Paris*, 1919).

Echanz. — *Revue des maladies du foie*. 2, p. 393, 1927.

Eppinger. — Die Leberkrankheiten. (Wien. Springer 1937).

— Akute Leberparenchymerkrankungen. (*Wien. Klin. Woch.*, 7 juillet 1939, p. 637).

Fauvert (Denise). — Le cholestérol estérifié. Test d'insuffisance cellulaire du foie. (*Thèse de Paris*, 1942).

Fiessinger et Albot. — Atrophie subaiguë du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 janvier 1930, p. 102-108).

Fiessinger et Laur. — Les reprises dans l'ictère apyrétique et leur gravité. La cataphylaxie hépatique. (*Annales de Médecine*, t. 43, mai 1938, p. 415 à 425).

Fiessinger, Michaux (Léon), Herbain. — Troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essais clinique et pathogénique. Méningites toxiques et polypeptidorachies. (*Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mai 1930, p. 775-791).

Franke et Malzynski. — Le cholestérol total et ses fonctions dans le sang après hépatectomie. (*C. R. Biol.*, t. CXIX, 1212-1216, 1935).

Garnier. — L'ictère catarrhal n'existe pas. (*Presse Méd.*, 29 fév. 1929).

Garnier et Reilly. — Essai de classification des ictères infectieux. (*Presse Méd.*, 13 nov. 1920).

Herxheimer. — Uber die akute gelbe Liberatrophie I Teil Zieglers Beiträge. (Bd L XXII, S. 56, 1923).

Hymans van den Bergh. — La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque. (*Pres. Méd.*, p. 441, 1921).

Kent. — Quatorze cas personnels d'atrophie jaune aiguë du foie. (*Zent. f. Gyn.*, 19 février 1938, t. LXII, n° 8, p. 429-438).

Labbé et Bith. — Coma avec acidose et dégénérescence hépatique. (*S. M. H. P.*, 5 juillet 1912, 37, 27).

— Les acidoses graves en dehors du diabète. (*S. M. H. P.*, 24 mai 1912, 33, 631).

Labbé et Baumgartner. — Acidose et insuffisance hépatique. Paralysie toxique. Coma. (*S. M. P. H.*, 15 mai 1914, 37, 888).

Lévi (Léopold). — Troubles nerveux d'origine hépatique, 1896.

Loeper. — Les hépatites. (Masson, 1937, p. 135 à 172.)

Loeper, Lemaire et Váray. — Formes aiguës, subaiguës et chroniques de l'hépatite ictérigène maligne. La symptomatologie de l'hépatite ictérigène maligne. (*Progrès médical*, avril 1937, n° 16 et 17).

Mann. — Modified physiologic processes following total renoval of the liver. (*The journal of Am. Med. Ass.*, 7 nov. 1925, p. 1472).

Mann et Magath. — Studies of the physiology of the liver.

II. — The effect of the Removal of the liver on the Blood Sugar Level. (*Arch. Int. Med.*, t. 30, p. 73-84, July 1922).

III. — The effect of Administration of Glucose in the condition Following Total Extirpation of the liver. (*Arch. Int. Med.*, 30, 171-181, Aug. 1922).

IV. — The effect of total Removal of the liver after pancreatectomy on the Blood Sugar Level. (*Arch. Int. Med.*, 15 février 1923, t. 31, p. 797).

MARTCAUD et WINNER. — Jaunisse épidémique dans un Hôpital. (Lancet, 21 janvier 1939, t. 236, n° 3, p. 161-163).

MONDON et PROVOST. — Syndrome confusionnel au cours d'un ictère catarrhal. (Rôle des polypeptides). (*S. M. H. P.*, 20 mai 1938, t. 54, n° 18, p. 88).

NOBÉCOURT. — Ictère grave chez les enfants. (*La Médecine*, août 1938, 19, 602).

PENDE et BUFANO. — Syndromes hépatiques neurogènes. (*Congrès de l'insuff. hépatique*, Vichy 1937).

PIZARRO et GIAUGRANDE. — Atrophie jaune aiguë du foie. Considérations sur un cas clinique. (*Sem. Medica*, 26 août 1937, t. 44, n° 34, p. 502-505).

ROGER et BINET. — Traité de Physiologie, t. III ,(Foie). Masson, 1928.

SCHRUMPF. — Analyse anatomo-clinique et biologique d'un cas d'atrophie massive aiguë du foie. (*Annales d'ana. path.*, 12, n° 4, avril 1935).

SCHŒFFER. — Foie et Système nerveux. (*R. mal. du foie*, mai-juin 1935, p. 190).

STEINMANN. — *Revue médico-chirurg. des mal. du foie*, sept.-oct. 1938. Observation d'une épidémie d'ictère catarrhal.

TARDIEU. — Le coma. (Etude clinique. Recherches expérimentales et anatomiques). (*Thèse de Paris*, 1942, p. 134, 157 à 187, 258 à 262.)

THIÉBAUT. — Les épreuves biologiques dans les ictères. (*Thèse de* Paris, 1932).

THIERS et VACHEZ. — Les comas acétoniques dans les insuffi-

sances hépatiques de l'adulte (en dehors de la puerpéralité). (*Annales de Médecine*, t. 32, n° 1, juin 1932, p. 5 à 17.)

TROISIER, ALBOT et NETTER. — Ictère commun mortel (hépatite ictérigène maligne — Atrophie jaune aiguë du foie). (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 janvier 1938, p. 88).

— L'ictère commun, sa nature infectieuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juin 1925, p. 921).

TROISIER. — Ictère commun. Ses formes cliniques. (*Paris Médical*, 6 juin 1925).

VARELA, FUENTÈS et VIANA. — *C. R. S. B.*, I, p. 927, 1935. Les courbes de bilirubine séparée dans les ictères catarrhaux.

VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — Pathologie du foie. (*Nouveau traité de Médecine*, fas. 16. Masson 1928).

R. FOULON, Imprimeur, 29, rue Deparcieux, PARIS (14e).